

# Markery zapalne 10 tygodni po zawale serca: czynniki prognostyczne przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Marcin Marcinkowski<sup>1</sup>, Danuta Czarnecka<sup>1</sup>, Marek Jastrzębski<sup>1</sup>,  
Danuta Fedak<sup>2</sup> i Kalina Kawecka-Jaszcz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 50–58

## Streszczenie

**Wstęp:** Wartość prognostyczna markerów przewlekłego stanu zapalnego u pacjentów po zawale serca (MI) w epoce leczenia interwencyjnego oraz używania statyn i kwasu acetylosalicylowego nadal pozostaje niejasna.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 107 pacjentów z pierwszym MI i poddano ich obserwacji przez 18 miesięcy. Punkty końcowe stanowiły: śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny MI lub niestabilna dławica piersiowa. Po 10 dniach i po 10 tygodniach zmierzono stężenie białka C-reaktywnego (CRP), fibrynogenu, rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1), odczyn Biernackiego (OB), leukocytozę (WBC) i przeciwciała przeciw Chlamydia pneumoniae.

**Wyniki:** W trakcie obserwacji odnotowano 22 zdarzenia. Pacjentów podzielono na dwie podgrupy: z nawracającymi incydentami sercowo-naczyniowymi oraz bez zdarzeń sercowo-naczyniowych. U osób z nawracającymi zdarzeniami stwierdzono znamienne wyższe wartości CRP (7,07 vs. 3,77 mg/l;  $p = 0,002$ ), OB po 1 h (24,3 vs. 13,3 mm;  $p = 0,01$ ) oraz sICAM-1 (287,9 vs. 260,9 ng/ml;  $p = 0,04$ ) 10 tygodni po zawale. W analizie statystycznej wykazano, że sICAM-1 > 270 ng/ml, CRP > 1,83 mg/l, OB po 1 h > 14 mm mierzone po 10 tygodniach były niezależnymi czynnikami ryzyka nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi między 10. dniem a 10. tygodniem nie obserwowano spadku wartości wskaźników zapalenia (WBC, OB); odnotowano tendencję do zwiększenia stężenia sICAM-1.

**Wnioski:** Podwyższone markery stanu zapalnego (CRP, OB, sICAM-1) 10 tygodni po MI są niezależnymi czynnikami ryzyka nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pomiar CRP, OB oraz sICAM po tym czasie jest przydatny w ocenie długotrwałego rokowania po MI. Zmiany wartości wskaźników stanu zapalnego (OB, WBC, sICAM-1) mierzone 10 dni i 10 tygodni po MI mają różny przebieg u pacjentów z nawracającymi zdarzeniami sercowo-naczyniowych i bez nich. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 65–74)

**Słowa kluczowe:** zawał serca, zapalenie, markery zapalenia

Adres do korespondencji: Dr med. Marcin Marcinkowski  
I Klinika Kardiologii CMUJ  
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków  
tel. (0 12) 424 73 22, faks (0 12) 421 37 32  
e-mail: cinek@mp.pl

Badanie było finansowane z grantu 6 PO5B06221 Komitetu Badań Naukowych.

## Wstęp

W licznych badaniach klinicznych i populacyjnych ostatnio udowodniono, że stan zapalny odgrywa ważną rolę w etiopatogenezie miażdżycy oraz etiologii ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*). Okazuje się, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), interleukiny-6 (IL-6), amyloidu A, międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) odzwierciedla aktywność zapalną w obrębie blaszki miażdżycowej i jest czynnikiem prognostycznym zdarzeń sercowo-naczyniowych [1–4]. U osób z zawałem serca na wartość prognostyczną podwyższonych markerów zapalenia wpływa obecność reakcji ostrej fazy związanej z martwicą mięśnia sercowego, a u pacjentów przechodzących reperfuzję — reakcja zapalna po rekanalizacji tętnicy objętej zawałem. Czasu pomiaru markerów stanu zapalnego w celu optymalnej oceny rokowania również nie zdefiniowano. Uwzględniając ostatnie doniesienia na temat miażdżycorodnych właściwości CRP, należy rozważyć, czy niespecyficzna, uogólniona stymulacja zapalna (np. związana z zawałem serca) jest niekorzystna prognostycznie, niezależnie od jej pochodzenia [5, 6]. Patologiczny wpływ CRP mógłby mieć znaczenie jedynie u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną monomeryzacją CRP lub nadwrażliwością układu odpornościowego, polegającą na silniejszej i przedłużonej reakcji zapalnej na łagodne bodźce [7].

Celem niniejszego badania była ocena wartości prognostycznej CRP, rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1, *soluble intercellular adhesion molecule 1*), odczynu Bierackiego (OB), fibrynogenu oraz leukocytozy (WBC, *white blood cell*) mierzonych u chorych po zawale serca w momencie wypisu ze szpitala oraz 10 tygodni później, kiedy nie istnieje już odpowiedź immunologiczna związana z martwicą.

## Metody

Badaniem objęto 119 pacjentów przyjętych do I Kliniki Kardiologii w Krakowie (70 osób) oraz na Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Powiatowego w Myślenicach (49 osób). Ostry zawał serca rozpoznawano według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia, które obowiązywały w momencie rozpoczęcia badania [8]. Pacjentów włączano do badania w 10. dniu po zawale serca. W analizie *ex-post* wykazano, że u ok. 90% pacjentów występowały ostre zespoły wieńcowe z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*). Kryteria

wylączenia obejmowały wcześniejszy zawał serca, wstrząs kardiogeny, zapalenie osierdza i resuscytację. Wyłączono również pacjentów z wywiadem w kierunku urazów, ostrej lub przewlekłej infekcji lub zapalenia, ze schorzeniami autoimmunologicznymi, nowotworami, kardiomiopatiami, ciężkimi wadami zastawkowymi, migotaniem przedsionków oraz chorobami wątroby. U większości pacjentów zawał serca był pierwszą manifestacją choroby wieńcowej i chorzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków zalecanych w chorobie wieńcowej. U pacjentów stosowano terapię reperfuzyjną przy użyciu: streptokinazy tzw. torowanej przezskórnej interwencji wieńcowej (*faciliated PCI, faciliated percutaneous coronary intervention*), poprzedzonej podaniem abciximabu (Reopro<sup>®</sup>) oraz połowy dawki tkankowego aktywatora plazmitogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) (Actilise<sup>®</sup>) lub pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), jeśli czas do momentu przyjęcia był krótszy niż 12 h. Dwunastu pacjentów, u których przeprowadzono elektywne zabiegi pomostowania naczyń wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*) lub angioplastykę w okresie obserwacji, wyłączono z ostatecznej analizy (107 pacjentów). Pacjenci, u których stwierdzono punkt końcowy, taki jak śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał lub niestabilna dławica piersiowa, zakończyli badanie. Niestabilną dławicę piersiową rozpoznawano na podstawie nawrotów dławicy spoczynkowej będących powodem hospitalizacji, przy braku pozasercowych przyczyn niedokrwienia. W każdym przypadku potwierdzono ostre zmiany niedokrwienne w badaniu EKG. W trakcie 18-miesięcznej obserwacji odnotowano 22 incydenty: 1 zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, 5 ponownych zawałów oraz 16 epizodów niestabilnej dławicy piersiowej. Na tej podstawie pacjentów podzielono na chorych, u których wystąpiły powikłania, oraz badanych bez powikłań. Ponieważ u 7 pacjentów epizody wystąpiły przed drugim pomiarem (po 10 tygodniach), grupa objęta analizą i pomiarami podstawowymi (tzn. po 10 dniach) składała się ze 107 osób, wliczając 22 osoby z powikłaniami (wszystkie incydenty), ale po 10 tygodniach grupa ta składała się ze 100 pacjentów, wliczając 15 chorych z powikłaniami (późne epizody).

## Badania laboratoryjne

Pomiary biochemiczne wykonywano po 10 dniach i 10 tygodniach od zawału. Pobierano próbki krwi z żyły w dole łokciowym po 12 h pozostawania na czczo, odwirowywano i przechowywano w temperaturze –70°C do momentu wykorzystania. Stężenia CRP mierzono za pomocą wysokiej czułości

próby nefelometrycznej (Dade Behring N High Sensitivity CRP, Germany), a stężenie sICAM-1 — za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA (R&D Systems, Inc., USA). Stężenie fibrynogenu w osoczu oznaczono, wykorzystując zmodyfikowaną metodę Klaussa (Dade Behring Multifibren U). Krwinki białe policzono za pomocą automatycznego analizatora Sysmex K 4500, a odczyn Biernackiego z użyciem metody Westergreen. Przeciwciała przeciwko *Chlamydia pneumoniae* oceniono, wykorzystując zestaw *Chlamydia pneumoniae* IgG ELISA oraz zestaw *Chlamydia pneumoniae* IgA ELISA (DRG Instruments GmbH).

### Diagnostyka serca

Za pomocą echokardiografii przezklatkowej z użyciem urządzenia Hewlett-Packard Sonos 2500 i przetwornika 2,0/2,5 MHz oceniono morfologiczne i czynnościowe wykładniki funkcji lewej komory 10 dni i 10 tygodni po zawale serca. Reperfuzję mięśnia sercowego oceniano na podstawie koronarografii lub redukcji uniesienia odcinka ST po 90 min o przynajmniej 70% u pacjentów poddanych fibrynolizie [9]. Dysfunkcję rozkurczową rozpoznawano według zaleceń Europejskiej Grupy Roboczej ds. Rozkurczowej Niewydolności Serca oraz według Oh i wsp. [10, 11].

### Analiza statystyczna

Ze względu na rozkład statystyczny różny od normalnego użyto nieparametrycznego testu Manna-Whitneya. Zmienne jakościowe przeanalizowano za pomocą tabel kontyngencji, testu  $\chi^2$  oraz dokładnego testu Fisherera, w zależności od potrzeb. Nieparametrycznego testu Wilcoxa użyto w celu porównania w parach zmian parametrów stanu zapalnego. W celu określenia powiązania między parametrami wykorzystano współczynnik korelacji Pearsona. Zastosowano jednoczynnikową analizę oraz model proporcjonalny hazardu Coxa w celu określenia wpływu niezależnych zmiennych na częstość występowania epizodów.

Wystąpienie lub brak incydentu sercowo-naczyniowego stanowiły zmienne zależne w analizie regresji. Zmiennych, którymi różniły się grupy z epizodami sercowo-naczyniowymi, jak i bez nich, w analizie jednoczynnikowej użyto jako niezależnych w modelach regresji Coxa. W tych modelach nie zastosowano zmiennych, które wykazywały silną korelację krzyżową (tab. 1). W celu oceny powiązań między niezależnymi zmiennymi oraz czasu do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wykonano analizę regresji Coxa. Model ten zawierał zmienne wybrane za pomocą stopniowej regresji.

**Tabela 1.** Korelacje między stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) a innymi markerami stanu zapalnego

CRP	Fibrynogen	OB	WBC
r	0,58	0,40	0,37
p	< 0,0001	< 0,05	< 0,05

OB — odczyn Biernackiego; WBC (*white blood cell*) — leukocytoza;  
r — współczynnik korelacji Pearsona

Użyto następujących zmiennych: wiek, liczba naczyń wieńcowych ze znamionnymi zwężeniami, zawał ściany przedniej, leczenie reperfuzyjne, wartość frakcji wyrzutowej poniżej 45%, dysfunkcja rozkurczowa, stężenie przeciwciał IgA przeciw *Chlamydia pneumoniae* powyżej 15,6 EIU oraz IgG ponad 117 EIU, CRP i sICAM-1. W tabeli 2 przedstawiono zmienne, które wykorzystano w tym modelu ( $p < 0,05$ ). Model dostosowano do  $p < 0,0001$ .

Zmienne ilościowe przekształcono na jakościowe z użyciem punktów odcięcia poniżej krzywej ROC (*receiver operated curve*); parametry zgrupowano w dwóch kategoriach: poniżej i powyżej punktu odcięcia. Wartości  $p$  poniżej 0,05 uznano za statystycznie.

### Wyniki

Grupa objęta analizą obejmowała 107 pacjentów: 24 kobiety (22,4%) i 83 mężczyzn (77,6%) w wieku 39–81 lat (śr. wiek  $58,3 \pm 10$  lat). U 62 pacjentów (57,5%) stwierdzono nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, u 23 (21,5%) — cukrzycę, a u 74 (69,2%) — fakt palenia tytoniu. Nadwagę zanotowano u 55 osób (51,4%), a otyłość — u 24 badanych (22,4%). Średnie stężenia cholesterolu całkowitego było równe 5,82 mmol/l. U 46% osób stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło ponad 3,5 mmol/l. Najczęstszym przyczynowym leczeniem była pierwotna angioplastyka wieńcowa (57 pacjentów; 53,3%), fibrynoliza (16 chorych; 14,9%), natomiast reperfuzji nie podjęto u 34 chorych (31,8%) z powodu późnego przyjęcia do szpitala.

Pacjentów włączono do badania w  $9,8 \pm 3,9$  dnia od początku wystąpienia bólu, a ponowna wizyta odbywała się po  $73,9 \pm 15,5$  dniach (10,5 tygodnia). Obserwacja trwała średnio  $542 \pm 137$  dni (~18 miesięcy). W tabeli 3 i 4 porównano dane kliniczne i demograficzne w podgrupach pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i bez nich. Nie obserwowano znamionnych różnic stężeń markerów stanu zapalnego między grupami wcześniej po zawale, czyli po 10 dniach (ryc. 1–3). Po 10 tygodniach u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

**Tabela 2.** Analiza regresji Coxa

Zmienna	$\beta$	Współczynnik ryzyka	Przedział ufności	p
Liczba zmienionych naczyń wieńcowych	1,10	0,75	0,50–1,12	0,04
Dysfunkcja rozkurczowa po 10 tygodniach	0,98	1,40	1,04–1,89	0,01
Zawał ściany przedniej	–2,81	0,08	0,008–0,91	0,01
sICAM-1 > 270 ng/ml po 10 tygodniach	2,01	4,3	1,17–16,3	0,01
OB > 14 mm po 10 tygodniach	0,027	1,01	0,99–1,03	0,02
CRP > 1,83 mg/l po 10 tygodniach	2,14	14,39	1,94–106,7	0,04
Leczenie reperfuzyjne	0,09	0,89	0,53–1,51	0,10
Anty <i>Chlamydia pneumoniae</i> IgA > 15,6 EIU oraz IgG > 117 EIU	2,25	10,4	2,43–44,9	0,003

sICAM-1 (*soluble intercellular adhesion molecule*) — rozpuszczalna międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1; OB — odczyn Biernackiego; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

**Tabela 3.** Demograficzne i kliniczne cechy u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i bez nich

Parametr	Zdarzenia – (n = 85)	Zdarzenia + wszystkie (n = 22)	p	Zdarzenia + późne (n = 15)	p
Mężczyźni	63 (74,1%)	20 (90,9%)	0,16	14 (93,3%)	0,19
Kobiety	22 (25,9%)	2 (9,1%)	0,16	1 (6,7%)	0,19
Wiek (min/max)	58,4 ± 10 (39/81)	56,4 ± 9,8 (40/74)	0,46	52,4 ± 8,2 (40/66)	0,03
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,5 ± 3,9	26,8 ± 3,6	0,41	26,9	0,54
Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	21 (24,7%)	3 (13,6%)	0,41	3 (20%)	0,94
Otyłość brzuszna	73 (85,9%)	18 (81,8%)	0,88	13 (87%)	0,74
Nadciśnienie tętnicze	46 (54,1%)	16 (72,7%)	0,11	11 (73,3%)	0,27
Cukrzyca	18 (21,8%)	5 (22,7%)	0,88	3 (20%)	0,91
Wywiad rodzinny	43 (49,4%)	10 (45,5%)	0,66	6 (9%)	0,63
Palenie tytoniu	54 (63,5%)	20 (90,9%)	0,02	14 (93,3%)	0,05
Paczkolata	20,1 ± 20	19,9 ± 10,6	0,34	24,3 ± 9,12	0,08
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,66 ± 1,1	3,91 ± 1,3	0,62	4,03 ± 1,3	0,50
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,26 ± 1,0	1,1 ± 1,1	0,05	1,16 ± 0,3	0,24
Cholesterol całkowity/cholesterol HDL	4,88 ± 1,7	5,65 ± 1,8	0,06	5,33 ± 1,2	0,14

BMI (*body mass index*) — współczynnik masy ciała; LDL (*low density lipoprotein*) — cząsteczki o małej gęstości; HDL (*high density lipoprotein*) — cząsteczki o dużej gęstości

obserwowano znamienne wyższe wartości następujących markerów stanu zapalnego: CRP (śr. 7,04 ± 9,2 vs. 3,77 ± 4,9 mg/l, mediana: 5,53 vs. 1,78 mg/l; p = 0,02), OB (śr. 24,3 ± 18,6 vs. 13,3 ± 12,4 mm, mediana: 20 vs. 9 mm; p = 0,01) oraz sICAM-1 (śr. 287,9 ± 57,7 vs. 260,9 ± 52,8, mediana: 280,9 vs. 255,2 ng/ml; p = 0,04) (ryc. 1–3). Odnotowano jedynie tendencję do wyższych stężeń fibrynogenu (śr. 4,23 ± 1,28 vs. 3,82 ± 1,08, mediana: 4,0 vs. 3,6 g/l, p = 0,15). Wartość WBC nie różniła się znamienne między grupami (po 10 dniach: śr. 7,43 ± 2,5 vs. 7,44 ± 1,6, mediana: 6,9 vs. 7,0 tysięcy/ $\mu$ l, po 10 tygodniach: śr. 7,14 ± 1,8 vs. 6,82 ± 1,5, mediana: 6,9 vs. 6,5 tysięcy/ $\mu$ l, p = 0,53). Wykazano, że pacjenci, u których wystąpiły powi-

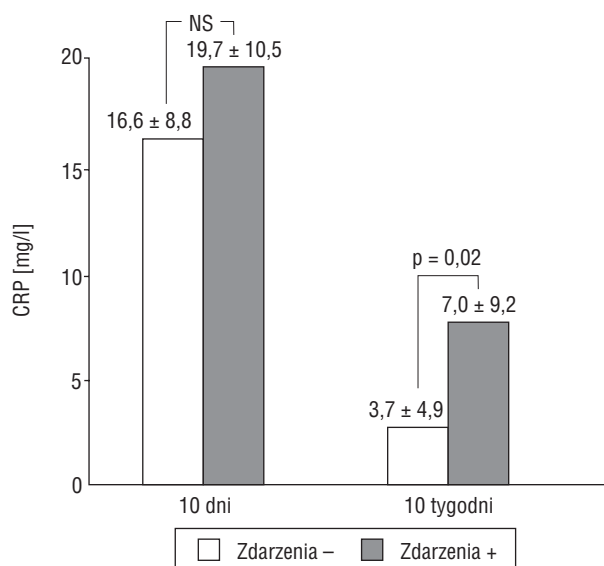
kłania (n = 22), częściej palili tytoń (p = 0,02) i częściej przyjmowali streptokinazę (p = 0,01). W tej podgrupie stwierdzono również niższe stężenie frakcji cholesterolu HDL (tab. 3). Różnice te nie były znamienne po 10 tygodniach od zawału. Nie stwierdzono korelacji między markerami stanu zapalnego a stężeniem cholesterolu czy rozległością zawału. W analizie ROC wykazano, że stężenie CRP ≥ 1,83 mg/l po 10 tygodniach wiązało się z większą liczbą zdarzeń. Ta wartość różnicowała pacjentów z przyszłymi zdarzeniami z 56-procentową czułością i 87-procentową swoistością. Uwzględniono również tę wartość, dokonując podziału pacjentów na 2 podgrupy. Nie różniły się one znamienne pod względem leczenia fibrynolitycznego i palenia



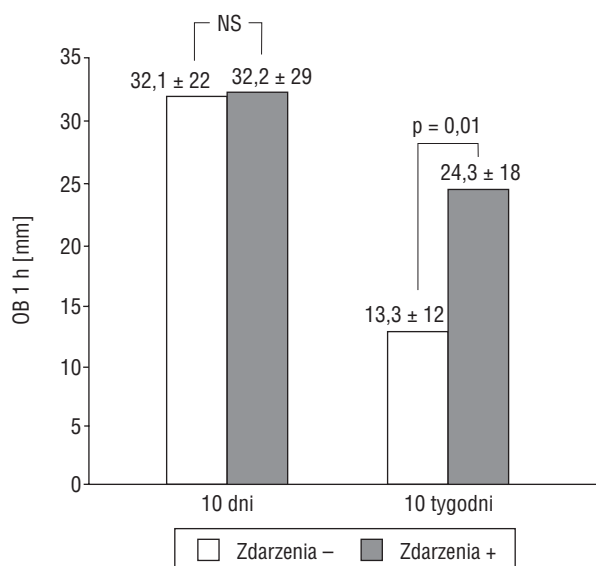
**Tabela 4.** Cechy kliniczne podgrup ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i bez nich

Parametr	Zdarzenia – (n = 85)	Zdarzenia + wszystkie (n = 22)	p	Zdarzenia + późne (n = 15)	p
Leczenie reperfuzyjne					
PCI	40 (47,3%)	6 (27,3%)	0,09	5 (33,3%)	0,48
ułatwiona PCI	9 (10,5%)	2 (9,1%)	0,85	2 (13,3%)	0,89
PCI + ułatwiona PCI	49 (57,8%)	8 (36,4%)	0,29	7 (46,6%)	0,66
fibrynoliza	9 (10,5%)	7 (31,8%)	0,01	3 (20%)	0,54
brak	27 (31,7%)	7 (31,8%)	0,80	5 (33,3%)	0,86
Reperfuzja	50 (58,8%)	13 (59,1%)	0,83	8 (53,3%)	0,90
Czas do reperfuzji [h]	6,15 ± 2,9	6,9 ± 2,7	0,42	6,6 ± 2,3	0,57
Liczba zmienionych naczyń wieńcowych (> 50% zwężenia) (% pacjentów ze zmianami w koronarografii):					
1 naczynie	31 (58,5%)	3 (27,3%)	0,45	2 (25%)	0,47
2 naczynia	20 (37,7%)	3 (27,3%)	0,89	2 (25%)	0,90
3 naczynia	2 (3,8%)	5 (45,4%)	0,005	4 (50%)	0,007
Lek: abciximab	20 (23,5%)	4 (18,2%)	0,80	3 (20%)	0,97
Leki przy wypisie:					
kwas acetylosalicylowy	83 (97,6%)	22 (100%)	0,87	15 (100%)	0,69
statyna	74 (87%)	16 (72,7%)	0,19	10 (66,7%)	0,10
β-adrenolityk	83 (97,6%)	21 (95,5%)	0,86	15 (100%)	0,69
inhibitor ACE	59 (69,4%)	19 (86,4%)	0,18	12 (80%)	0,59
tiklopidyna (4 tygodnie)	24 (28,2%)	3 (13,6%)	0,25	2 (13,3%)	0,37
klopidogrel (4 tygodnie)	10 (11,7%)	1 (4,5%)	0,54	1 (6,6%)	0,89
Leki po 10 tygodniach:					
kwas acetylosalicylowy	83 (97,6%)			15 (100%)	0,68
statyna	75 (88,2%)			14 (93,3%)	0,89
β-adrenolityk	83 (97,6%)			15 (100%)	0,68
inhibitor ACE	53 (62,4%)			12 (75%)	0,59
Lokalizacja zawału:					
dolny	34 (40%)	11 (50%)	0,39	8 (53,3%)	0,33
przedni	23 (27,1%)	2 (9,1%)	0,15	0	0,01
boczny	11 (12,9%)	4 (18,2%)	0,77	4 (26,7%)	0,32
przednioboczny	10 (11,8%)	3 (13,6%)	0,89	2 (13,3%)	0,79
tylny	7 (8,2%)	2 (9,1%)	0,88	1 (6,7%)	0,75
LVEF — 10 dni	51,9 ± 7,0%	52,8 ± 8,9	0,70	52,7 ± 9,4	0,89
LVEF — 10 tygodni	53,7 ± 6,6%			50,6 ± 8,7	0,19
LVEDV — 10 dni [ml]	130,5 ± 35,8	140,9 ± 38,8	0,24	143 ± 42	0,27
LVESV — 10 dni [ml]	64 ± 20,4	74 ± 25,4	0,19	71 ± 24	0,19
LVEDV — 10 tygodni [ml]	126,5 ± 32,8			146 ± 38	0,08
LVESV — 10 tygodni [ml]	60,1 ± 20,4			78 ± 26,5	0,01
WMSI — 10 dni	1,43 ± 0,22	1,39 ± 0,25	0,33	1,44 ± 0,22	0,73
WMSI — 10 tygodni	1,35 ± 0,21			1,38 ± 0,28	0,90
Rozległość zawału:					
AUC CK	79392 ± 65571	81130 ± 56615	0,78	89253 ± 60969	0,49
rozległość zawału 1–3	44 (51,8%)	11 (50%)	0,92	9 (60%)	0,75
liczba odprowadzeń EKG 4–6	31 (36,4%)	7 (31,8%)	0,87	5 (33,3%)	0,81
z uniesieniami ST > 6	10 (11,8%)	4 (18,2%)	0,65	1 (6,7%)	0,89

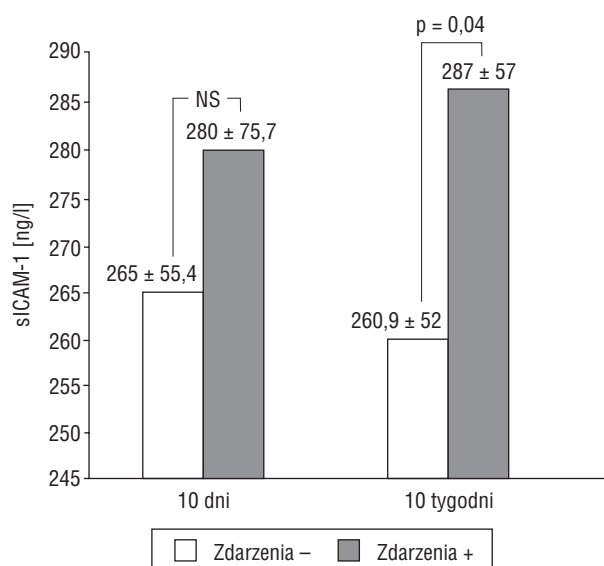
PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszkońska interwencja wieńcowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; ACE (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) — enzym konwertazy angiotensyny; LVEDV (*left ventricular end-diastolic volume*) — objętość końcoworozkurczowa lewej komory; LVESV (*left ventricular end-systolic volume*) — objętość końcowoskurczowa lewej komory; WMSI (*wall motion score index*) — punktowy wskaźnik ruchomości ścian; AUC (*area under curve*) — pole pod krzywą, CK (*creatinine kinase*) — kinaza kreatyninowa



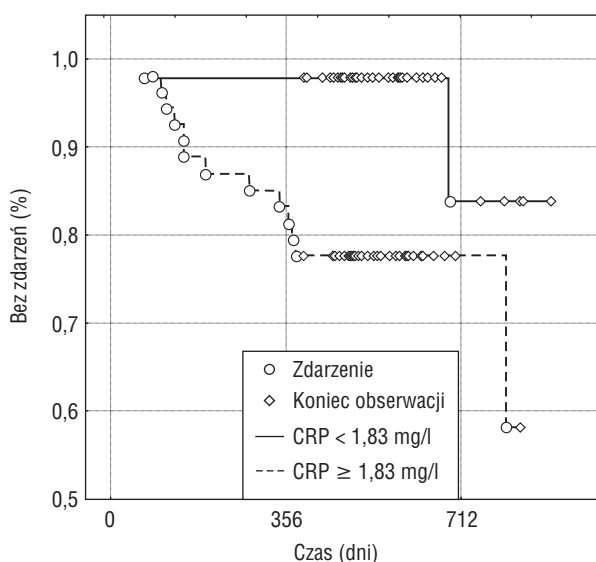
**Rycina 1.** Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) u pacjentów z powikłaniami i bez nich, 10 dni oraz 10 tygodni po zawale



**Rycina 3.** Wartość odczynu Biernackiego (OB) po 1 godzinie u pacjentów z powikłaniami i bez nich, 10 dni oraz 10 tygodni po zawale



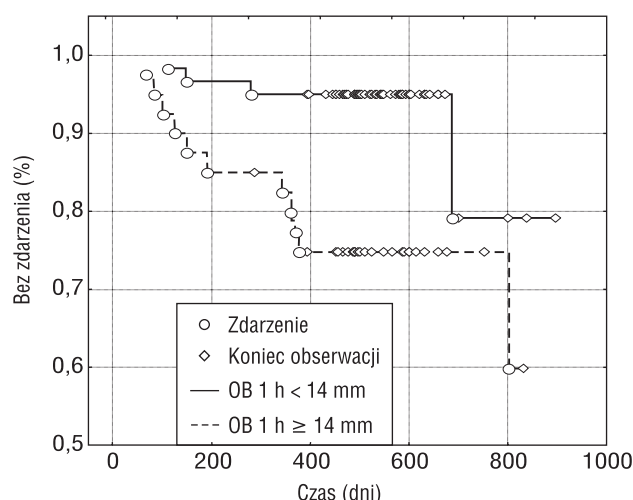
**Rycina 2.** Stężenie rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1) u pacjentów z powikłaniami i bez nich, 10 dni oraz 10 tygodni po zawale



**Rycina 4.** Krzywa Kaplana-Meiera dla zdarzeń w grupach ze stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) < 1,83 mg/l oraz ≥ 1,83 mg/l (test log rang p = 0,006)

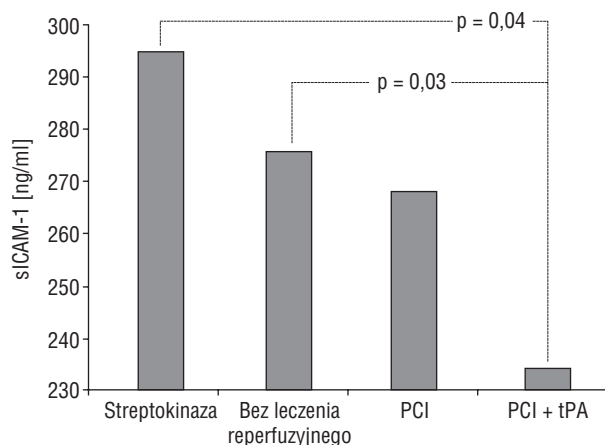
tytoniu. W analizie ROC dla sICAM-1 i OB wykazano, że wartości: 270 ng/ml dla sICAM-1 i 14 mm dla OB po 1 h różnicowały pacjentów z przyszłymi zdarzeniami z 66-procentową swoistością i 73-procentową czułością dla OB i odpowiednio 63- i 66-procentową dla sICAM-1. W analizie Kaplana-Meiera w grupach z CRP poniżej i powyżej 1,83 mg/l i z OB poniżej i powyżej 14 mm wykazano, że zdarzenia

u pacjentów, u których wartości CRP i OB były wyższe, występowały nie tylko częściej, ale również wcześniej (ryc. 4, 5). W analizie regresji Coxa wykazano, że sICAM-1 powyżej 270 ng/ml, CRP powyżej 1,83 mg/l, OB po 1 h powyżej 14 mm mierzone 10 tygodni po zawale miały niezależny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe (tab. 2). Rodzaj leczenia reperfuzyjnego wpłynął na wskaźniki zapalenia 10 dni

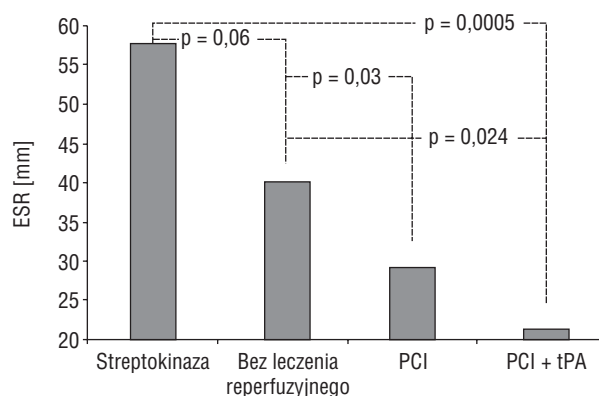


**Rycina 5.** Krzywa Kaplana-Meiera dla zdarzeń w grupach po 10 tygodniach z odczynem Biernackiego (OB) po 1 h < 14 mm oraz  $\geq 14$  mm (test log rang  $p = 0,009$ )

po zawale. U chorych przyjmujących streptokinazę wartość WBC była wyższa niż u osób niestosujących tej terapii (8,2 vs. 6,9 tysięcy/ $\mu$ l,  $p = 0,016$ ). Również wartość sICAM-1 była wyższa u osób, u których przeprowadzono ułatwioną PCI (293,7 vs. 234 ng/ml,  $p = 0,04$ ) (ryc. 6). Dziesięć tygodni po zawale wskaźniki procesu zapalnego, oprócz OB, które było najwyższe w grupie stosującej streptokinazę, nie różniły się zależnie od sposobu leczenia (ryc. 7). Nie odnotowano różnic w częstości zastosowania streptokinazy w podgrupach z CRP poniżej oraz powyżej 1,83 mg/ml (odpowiednio 3 i 9 osób,  $p = 0,21$ ) oraz w podgrupach z sICAM-1 poniżej oraz powyżej



**Rycina 6.** Stężenie rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1) po 10 dniach w grupach, w których zastosowano różne rodzaje leczenia reperfuzyjnego



**Rycina 7.** Wartość odczynu Biernackiego (OB) (2 h) po 10 tygodniach w grupach, w których zastosowano różne rodzaje leczenia reperfuzyjnego

270 ng/ml (odpowiednio 7 i 6 osób,  $p = 0,85$ ), jak i OB poniżej oraz powyżej 14 mm (odpowiednio 5 i 8 osób,  $p = 0,08$ ).

U pacjentów, u których wystąpiły późne epizody, obserwowano inną dynamikę zmian markerów zapalenia. W tej grupie między 10. dniem a 10. tygodniem wykazano mniejszą redukcję niektórych wskaźników zapalenia niż u pacjentów z powikłaniami. U pacjentów bez epizodów stężenie CRP zmniejszyło się z 16,6 mg/l do 3,76 mg/l, podczas gdy u osób z epizodami — z 21,3 mg/l do 7,04 mg/l ( $p < 0,001$  dla obu redukcji). W przypadku sICAM-1 u pacjentów z epizodami pomiędzy 10. dniem a 10. tygodniem zanotowano tendencję rosnącą (mediany: 282,1 i 287,9 ng/ml) w porównaniu z tendencją malejącą ( $p = 0,18$ ) u osób bez epizodów (mediany: 265,5 i 260,9 ng/ml). Wartość WBC u pacjentów z epizodami pozostała bez zmian między 10. dniem a 10. tygodniem (z  $7,49 \pm 3,0$  do  $7,15 \pm 1,8$  tysięcy/ $\mu$ l,  $p = 0,42$ ), podczas gdy u pacjentów bez powikłań zmniejszyła się (z  $7,44 \pm 1,67$  do  $6,82 \pm 1,58$  tysięcy/ $\mu$ l,  $p = 0,004$ ). Podobne wyniki uzyskano dla OB: u osób z epizodami OB nie uległo istotnej redukcji (z 38,9 do 24,3 mm,  $p = 0,06$ ), podczas gdy u pacjentów bez powikłań zmniejszenie było istotne (z 32,1 do 13,3 mm,  $p < 0,0001$ ).

## Dyskusja

Wyniki badań wskazują, że stan zapalny nie jest ograniczony jedynie do pojedynczej blaszki, lecz obejmuje cały układ naczyniowy [12, 13]. Odpowiedź zapalną po ostrych epizodach wieńcowych, niezależnie od wielkości zawału, można zmodyfikować, stosując leki (trombolityki, statyny i kwas acetylosalicylowy) mogące zmniejszać zależność między

stężeniem markerów zapalenia a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mimo że w zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [14] nie wymieniono pomiaru markerów zapalenia w prewencji wtórnej, ich wartość prognostyczną u pacjentów po zawale serca udowodniono [15–17]. W niniejszym badaniu w długotrwałej obserwacji zaobserwowano znamienne zmniejszenie stężenia CRP 10 tygodni po zawale serca u osób z wtórnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (7,04 mg/ml) w porównaniu z pacjentami bez takich powikłań (3,77 mg/l). W analizie wieloczynnikowej udowodniono również, że wyższe OB, CRP, sICAM-1 10 tygodni po zawale serca były niezależnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Nieco odmienne wyniki uzyskano w badaniu THROMBO [16], w którym dokonywano pomiarów po 8 tygodniach od zawału. Spośród 957 pacjentów tego badania u 7% wystąpiły kolejne zdarzenia sercowo-naczyniowe i były to osoby ze znamienne wyższym stężeniem CRP. W analizie jednoczynnikowej wykazano podwyższone ryzyko u pacjentów z CRP w najwyższym kwartylu, natomiast w analizie wieloczynnikowej odnotowano, że markery zapalenia, takie jak stężenie CRP i amyloidu A w surowicy, nie były niezależnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że u 20% pacjentów w wywiadzie zanotowano przebyty zawał serca, więc nie można ich porównać bezpośrednio z obecną, jednorodną grupą. Ponadto grupa osób z powikłaniami w ciągu 2-letniej obserwacji stanowiła jedynie 7% całej populacji, co zmniejszało moc statystyczną badania.

W japońskim badaniu OACIS [17] w populacji 1307 pacjentów 25 dni po zawale badacze odkryli, że stężenia CRP nie korelowały z rozległością zawału oraz że stanowiły one niezależny czynnik prognostyczny śmierci po zawale serca w ciągu długiego okresu obserwacji. Wnioski zawarte w niniejszej pracy są zgodne z wynikami badania CARE [18], w którym mierzono CRP pomiędzy 3. a 21. miesiącem po zawale w populacji 4159 pacjentów. Podgrupę 391 osób z ponownym zawałem serca lub śmiercią sercowo-naczyniową zestawiono z porównywalną 391-osobową grupą kontrolną obejmującą osoby, u których nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe. Pacjentów losowo włączono do grupy otrzymującej prawastatinę lub placebo. Stężenia CRP były wyższe u osób ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi niż w grupie kontrolnej (5,6 vs. 4,8 mg/l;  $p = 0,03$ ), a w analizie wieloczynnikowej wykazano, że CRP było niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki niniejszego badania wskazują, że 10. tydzień po zawale jest dobrym punktem czasowym

do pomiaru wskaźników zapalnych. Należy też uwzględnić fakt, że ponad 3/4 pacjentów otrzymywało statyny (simwastatinę w 90% przypadków), które mogą obniżyć stężenie CRP w ciągu kilku tygodni [19]. Pomimo to odnotowano w obu podgrupach wyższe stężenia CRP w dłuższej obserwacji. Już wcześniej udowodniono, że u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca stężenie CRP jest 2-krotnie wyższe niż u osób zdrowych [18, 20]. Jenkins i wsp. [21] sugerują również, że terapia lekami beta-adrenolitycznymi może zmniejszać stężenie CRP. Leki te mogłyby zmniejszyć wpływ CRP na punkty końcowe, a w konsekwencji osłabić powiązania w analizie wieloczynnikowej. Na niniejsze wyniki mogła również wpłynąć zmiana stylu życia po zawale, czyli zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększona aktywność fizyczna — działania redukujące stężenia CRP i fibrynogenu, lecz niewpływające na wartość ICAM-1. W niniejszym badaniu fakt, iż u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi zidentyfikowani 10 dni po zawale częściej stosowano fibrynolizę, mógłby być czynnikiem zakłócającym ocenę przewlekłego stanu zapalnego. Podawanie streptokinazy spowodowało zwiększenie stężenia sICAM-1 po 10 dniach oraz OB po 10 tygodniach, jednak bez wpływu na stężenie CRP po 10 tygodniach. U pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi zidentyfikowanymi 10 tygodni po zawale oraz u osób ze stężeniem CRP powyżej 1,83 mg/l nie zaobserwowano różnic w częstości zastosowania streptokinazy, podobnie jak u pacjentów ze stężeniem sICAM-1 wynoszącym ponad 270 ng/ml. Dane te wskazują, że w niniejszym badaniu rodzaj reperfuzji nie wpłynął na stężenia markerów zapalenia w obu podgrupach. Porównując czynniki mogące oddziaływać na punkty końcowe w podgrupach, wykazano, że powikłania sercowo-naczyniowe występowały częściej u pacjentów z chorobą wielonaczyniową. Wielkość zawału i jego lokalizacja nie wpłynęły na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Różnica dotycząca częstości zawałów ściany przedniej wiązała się z wczesnymi zdarzeniami (przed 10. tygodniem po zawale) u 2 chorych z zawałem ściany przedniej. Zatem grupa ta była jednorodna, a różnica pod względem liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych była wywołana niestabilnością blaszki miażdżycowej (niestabilna dławica i ostry zawał serca były odpowiedzialne za 95% wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), a nie niestabilnością elektryczną, na którą wpływa rozległość zawału, frakcja wyrzutowa oraz objętość końcoworozkurczowa lewej komory. Niestabilność blaszki miażdżycowej jest również odpowiedzialna za brak silnej korelacji między tymi czynnikami



prognostycznymi a nawrotami zdarzeń sercowo-naczyniowych w podgrupie tego badania. Ograniczeniem niniejszego badania może być również czas trwania obserwacji (zbyt krótki, aby doszło do rozwoju zastoinowej niewydolności serca) oraz mała liczba pacjentów w podgrupach. Ponieważ celem badania była jednak ocena użyteczności klinicznej wartości prognostycznej markerów zapalnych, badana grupa, w której zastosowano różne metody terapii reperfuzyjnej, była zbliżona do populacji chorych z zawałem serca leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wzór zmian dotyczący stężeń markerów zapalnych różnił się zasadniczo między grupami w okresie obserwacji. U pacjentów bez zdarzenia sercowo-naczyniowego pomiędzy 10. dniem a 10. tygodniem po zawale stężenie białych krwinek było wyraźnie niższe, czego nie obserwowano u osób ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Podobnie wartość OB nie uległa zmniejszeniu u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a jedynie odnotowano tendencję w przypadku sICAM-1. Dane te sugerują, że pacjenci z wtórnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi stanowią grupę osób z przedłużoną reakcją zapalną związaną z obecnością niestabilnych blaszek miażdżycowych. Możliwe jest również, że aktywacja zapalna i wzmożona ekspresja cząsteczek adhezyjnych na śródbłonek naczyń wynikają z nadreaktywności systemu odpornościowego na łagodne bodźce.

## Wnioski

1. Podwyższone wartości wskaźników zapalnych (CRP, OB, sICAM-1) 10 tygodni po zawale są niezależnymi czynnikami prognostycznymi wtórnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pomiar CRP, OB lub sICAM-1 są przydatne w ocenie długoterminowego rokowania po zawale serca.
2. Wartości markerów zapalenia (OB, WBC) mierzonych 10 dni i 10 tygodni po zawale serca są odmienne u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i bez nich.

## Piśmiennictwo

1. Ridker P., Hennekens C., Buring J. i wsp. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
2. James S.K., Armstrong P., Barnathan E. i wsp. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infar-

- tion after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 916–924.
3. Dibra A., Mehilli J., Schwaiger M. i wsp. Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1128–1133.
4. Tomoda H., Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2000; 140: 324–328.
5. Yeh E.T. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004; 109: III1–III14.
6. Verma S., Wang C.H., Li S.H., Dumont A.S. i wsp. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913–919.
7. Khreiss T., Jozsef L., Potempa L.A. i wsp. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109: 2016–2022.
8. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organisation task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607–609.
9. de Lemos J.A., Antman E.M., Giugliano R.P. i wsp. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators.* *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 299–304.
10. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 990–1003.
11. Oh J.K., Appleton C.P., Hatle L.K., Nishimura R.A., Seward J.B., Tajik A.J. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 246–270.
12. Rioufol G., Finet G., Ginon I. i wsp. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804–808.
13. Goldstein J.A. Multifocal coronary plaque instability. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002; 44: 449–454.
14. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. i wsp. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
15. Marciniak A., Gierblinski I., Stefanski R. i wsp. Predictive value of plasma interleukin 1, interleukin 6,

- interleukin 8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 109: 15–22.
16. Harb T.S., Zareba W., Moss A. i wsp. for the THROMBO Investigators. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 216–221.
  17. Kinjo K., Sato H., Ohnishi Y. i wsp. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 931–935.
  18. Ridker P.M., Rifai N., Braunwald E. i wsp. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839–844.
  19. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. i wsp. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106: 1447–1452.
  20. Anderson J.L., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. i wsp. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 35–41.
  21. Jenkins N.P., Keevil B.G., Hutchinson I.V., Brooks N.H. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2002; 112: 269–274.